



TITLE:

術前多剤併用化学療法(CVD療法) が有用であった膀胱褐色細胞腫 の1例

AUTHOR(S):

伊夫貴, 直和; 小村, 和正; 小山, 耕平; 稲元, 輝生; 瀬川, 直樹; 谷本, 啓爾; 辻, 求; 東, 治人; 勝岡, 洋治

CITATION:

伊夫貴, 直和 ...[et al]. 術前多剤併用化学療法(CVD療法) が有用であった膀胱褐色細胞腫の1例. 泌尿器科紀要 2009, 55(12): 765-768

ISSUE DATE:

2009-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/89686>

RIGHT:

許諾条件により本文は2011-01-01に公開

術前多剤併用化学療法（CVD 療法）が有用であった 膀胱褐色細胞腫の 1 例

伊夫貴直和¹, 小村 和正¹, 小山 耕平¹
 稲元 輝生¹, 瀬川 直樹¹, 谷本 啓爾³
 辻 求², 東 治人¹, 勝岡 洋治¹

¹大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学教室, ²大阪医科大学付属病院病院病理部

³大阪医科大学第一内科学教室

A PHEOCHROMOCYTOMA OF URINARY BLADDER TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Naokazu IBUKI¹, Kazumasa KOMURA¹, Kouhei KOYAMA¹,
 Teruo INAMOTO¹, Naoki SEGAWA¹, Keiji TANIMOTO³,
 Motomu TUJI², Haruhito AZUMA¹ and Yoji KATSUOKA¹

¹The Department of Urology, Osaka Medical College

²The Department of Pathology, Osaka Medical College

³The Department of First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

A 69-year-old female presented with hypertension and a solid mass in the bladder on ultrasonography. Cystoscopy revealed a submucosal tumor in the right lateral wall of the bladder. A transurethral resection was performed. Histologically, pathologic examination revealed a malignant pheochromocytoma. She refused surgical therapy and radiation therapy. She had no treatment for two years. She suddenly complained of gross hematuria. T2-weighted magnetic resonance imaging showed a bladder tumor of high intensity and extra-bladder invasion. She was treated with chemotherapy (CVD) for 26 cycles. Since the tumor size was reduced, she was referred to our hospital for operative indication. Partial cystectomy was performed. Histologically, the tumor was a pheochromocytoma of the urinary bladder. Ten months after the operation, she has no clinical evidence of recurrence.

(Hinyokika Kiyō 55 : 765-768, 2009)

Key words : Pheochromocytoma, Bladder

緒 言

膀胱褐色細胞腫は褐色細胞腫の 1 %, 膀胱腫瘍全体の 0.1 % に満たない比較的稀な疾患である。今回われわれは術前多剤併用化学療法が有用であった膀胱褐色細胞腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 69 歳, 女性

主訴 : 高血圧

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2002 年 11 月, 高血圧を指摘され近医内科受診した。超音波検査上, 膀胱内に隆起性病変を指摘され, 近医泌尿器科紹介となった。膀胱鏡検査で膀胱右側壁に粘膜下腫瘍を認めたため, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行したところ, 病理組織検査（免疫染色）で組織学的に悪性褐色細胞腫と診断された。後療法として膀胱部分切除術などの手術療法や放射線療法を勧め

るも同意が得られず無治療経過観察されていた。2006 年 4 月に膀胱タンポナーデ発症し, その時点で腫瘍は

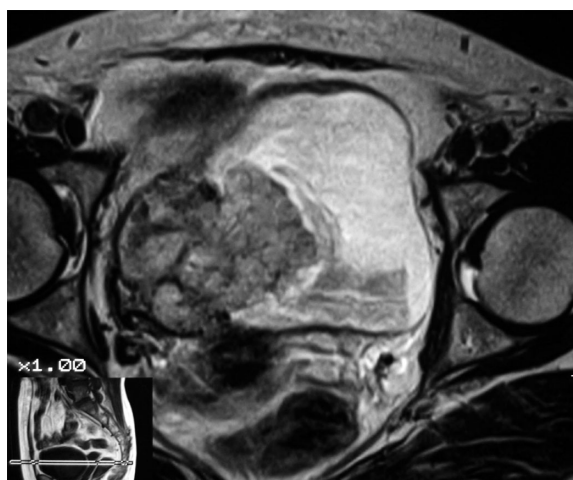


Fig. 1. MRI of bladder tumor. Transverse T2-weighted showed a 40 mm mass in the right lateral wall of the bladder. The vesical mass was speculated to have invaded to the pelvis.

画像検査上、膀胱の壁外浸潤を認め骨盤壁まで到達していた (Fig. 1). そのため、手術加療は困難と考えられ全身化学療法 (CVD 療法) を治療費は病院負担で計26クール施行した. その結果、画像検査で腫瘍の縮小効果みられたが、病院からの治療費の拠出が困難となり化学療法の継続が不可能となった. 腫瘍の残存を認めており継続治療が必要と考えられたため、2007年11月当科紹介受診となった. 当科初診時の血圧は150/73と高血圧を認めており、 $\alpha 1$ -ブロッカーの投与を開始した. その後、 $\alpha 1$ -ブロッカーを増量することにより血圧は正常化した. 当科での画像検査結果では、腫瘍は膀胱壁外への浸潤は認めるものの骨盤壁への浸潤は認めておらず手術可能と判断し膀胱部分切除術目的で入院となった.

入院時現症：身長 155 cm, 体重 55.75 kg, 体温 36.4°C, 血圧 123/79 mmHg, 脈拍78/分, 体格は中等度であり、胸・腹部に異常所見を認めなかった.

入院時一般検査所見：末梢血, 血液生化学検査には異常を認めなかった. 血中および尿中のカテコラミンは血中アドレナリン 42 pg/ml (100以下), 血中ノルアドレナリン 885 pg/ml (100~450), 血中ドーパミン 65 pg/ml (20以下), 尿中アドレナリン 8.8 μ g/day (3.4~26.9), 尿中ノルアドレナリン 319.0 μ g/day (48.6~168.4), 尿中ドーパミン 2,014.7 μ g/day (365.0~961.5) と血中ノルアドレナリン・血中ドーパミン・尿中ノルアドレナリン・尿中ドーパミンが上昇していた. また尿中 VMA は 6.5 mg/day (1.5~4.3) と上昇していた.

画像診断：骨盤部 CT；膀胱右側壁に約 3 cm の腫瘤陰影を認めた. 膀胱部 MRI；膀胱右側壁に径 2.6 cm の隆起性病変を認め基部には正常筋層が同定されず、壁外進展が疑われた (Fig. 2). MIBG シンチ；膀



Fig. 2. MRI of bladder tumor. Transverse T2-weighted showed a 26 mm mass in the right lateral wall of the bladder. The vesical mass was suspected to have invaded the perivesical fat.

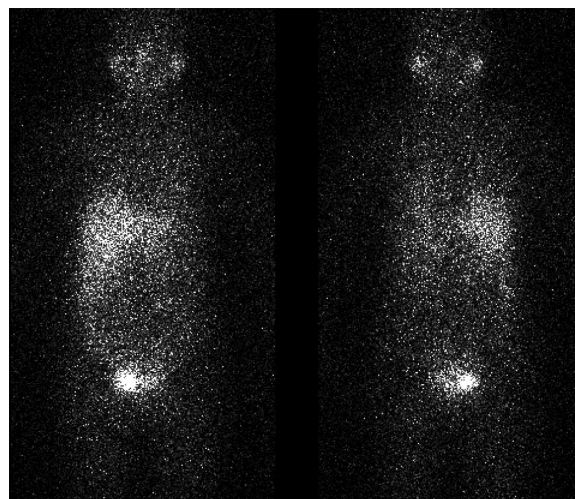


Fig. 3. ^{131}I -MIBG scintigraphy showed abnormal accumulation in the bladder, and no abnormal accumulation in other regions.

胱右縁に集積がみられ、その他の部位には集積は見られなかった (Fig. 3).

その他検査 (胸部・腹部 CT, 骨シンチ)：明らかな異常所見は認めなかった.

治療経過：手術術式の決定に際しては、膀胱全摘術および膀胱部分切除術が考慮されたが腫瘍は画像検査で膀胱右側壁に限局しており膀胱部分切除術による根治が可能と考えられたため、異所性褐色細胞腫 (膀胱褐色細胞腫) の診断で2008年3月膀胱部分切除術を施行した.

術中所見：下腹部正中切開で後腹膜腔に到達し膀胱周囲を十分に剥離した後、膀胱高位切開を加え膀胱内腔を観察した (Fig. 4). 膀胱右側壁を中心に腫瘍は存在しており右尿管口部とは隣接していなかった. 腫瘍部分を周辺に約 1 cm の margin をつけて切除した. 術中迅速病理検査に提出し切除断端が陽性であった.

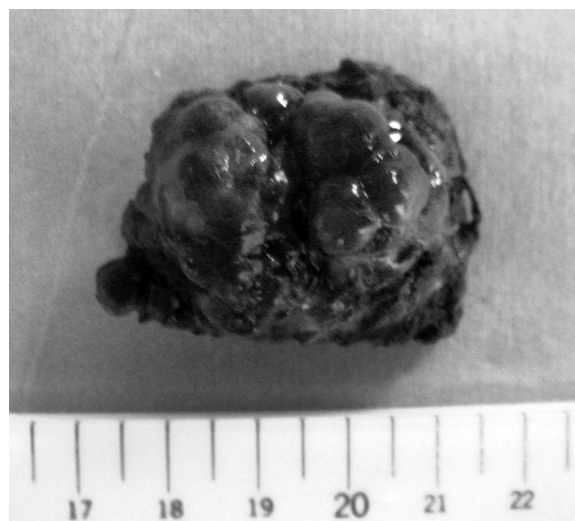


Fig. 4. Macroscopic findings of bladder tumor. The bladder tumor was 3 cm in size.

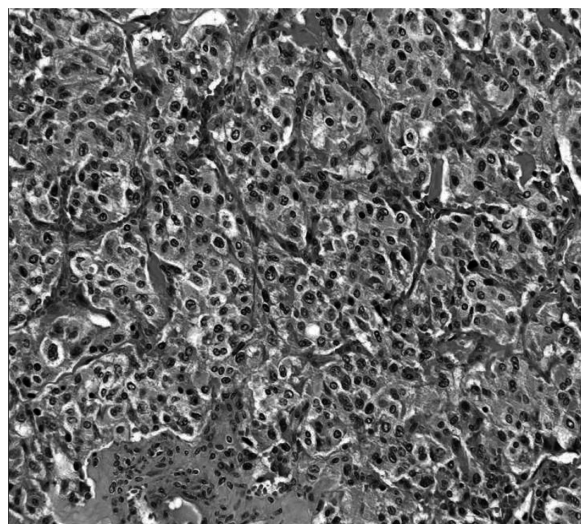


Fig. 5. Histological findings of the tumor. HE stain (×400).

め、再度周辺を約 1 cm 切除し断端陰性であることを確認した後、膀胱を閉鎖し手術を終了した。術中、手術操作での血圧の著明な変動は見られなかった。

術後経過：術後、 $\alpha 1$ -ブロッカーは投与中止したが血圧は正常値で推移し、血中および尿中のカテコラミン値は正常化した。2009年1月現在も臨床症状・血液検査結果ともに再発を認めず経過している。

病理学的所見：HE 染色では腫瘍細胞は胞巣状に増殖し、細胞質が豊富で核はやや大型で大小不同を示す。胞巣の辺縁は紡錐型をした支持細胞が見られる (Fig. 5)。免疫染色では腫瘍細胞の細胞質は NSE や chromogranin A で陽性を示す一方、支持細胞は S-100 蛋白で陽性を示し膀胱褐色細胞腫と診断された。腫瘍細胞の増殖の程度を示す Mib-1 染色では陽性細胞の比率は 3 % であったことから、今後の転移に対する注意が必要と考えられた。

前医での TUR 標本では Mib-1 染色では陽性細胞の比率 5 % であり、今回の摘出標本の Mib-1 染色の陽性細胞の比率には相違を認めていた。原因としては、全身化学療法 (CVD 療法) による組織学的な変化もしくは Mib-1 染色の陽性細胞の局在による影響が考えられた。

考 察

褐色細胞腫の中で約 10% は副腎外で発生し、異所性褐色細胞腫もしくは paraganglioma といわれる。膀胱褐色細胞腫は異所性褐色細胞腫の中で約 10% を占め、全膀胱腫瘍の中では約 0.06% と比較的稀な疾患である¹⁾。膀胱褐色細胞腫の臨床症状としては、高血圧 65%、血尿 58%、排尿時発作 46% と報告されている²⁾。しかし、以上のような典型的な症状を欠く症例も多く見られるため術前での確定診断は困難であり経

尿道的手術中の血圧上昇や手術後の病理組織結果で診断される例も多く見られる。

異所性褐色細胞腫の中に約 30~40% の悪性褐色細胞腫が含まれているとされており¹⁾、腫瘍部位の診断には超音波検査・骨盤部 CT・骨盤部 MRI・MIBG シンチの他に転移の検索 (胸部~腹部 CT・骨シンチなど) が必要である。

治療は完全な外科的切除 (膀胱全摘除術もしくは膀胱部分切除術) が基本とされている²⁾。経尿道的膀胱腫瘍切除術は、完全に腫瘍が切除しきれず再発をきたす可能性が指摘されている³⁾。悪性褐色細胞腫に対する治療法としては多剤併用化学療法 (cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine: CVD 療法)⁴⁾ や ^{131}I -MIBG 療法⁵⁾ が有効であったとの報告がみられるが、良性の褐色細胞腫の手術困難例に対して CVD 療法や ^{131}I -MIBG 療法が施行された報告はみられない。CVD 療法については水野ら⁶⁾ の報告では本邦で悪性褐色細胞腫に対して 14 例施行された中で有効例 7 例 (50%)、不変例 1 例 (7%)、増悪例 2 例 (14%)、死亡例 4 例 (29%) であった。自験例は、転移はないものの膀胱の組織学的な検索で malignant potential が高いと判断されたため、悪性褐色細胞腫に準じた治療が奏功するのではと考えられた。そこで選択された CVD 療法により腫瘍サイズの縮小がみられたため、手術療法が可能となった。本症例は CVD 療法が切除困難な膀胱褐色細胞腫に対する術前化学療法として有用であった本邦初の報告である。

転移を来していない褐色細胞腫において組織学的に今後の転移の可能性 (悪性の転帰) の予測を行うために免疫染色が利用されている。腫瘍増殖の指標である Mib-1 や腫瘍接着因子の指標である CD44 が有用であるとの報告がある⁸⁾。Mib-1 については、①陽性率が 3 % 以上、または陽性細胞が最も多い部位を選んで 200 倍視野中に陽性細胞が 20 個以上ある場合は転移をする可能性が高い。②陽性率が 10 % 以上のもの、あるいは 200 倍視野に 50 個以上のものはより増殖能が高く、高頻度に転移をする可能性が高い、とされている⁹⁾。ただし、腫瘍組織において Mib-1 陽性細胞は均一に陽性に染色されることは少なく部分的に集まることが多いため、病理組織切片を可能なかぎり広範囲に観察する必要があるとされている⁷⁾。本症例では Mib-1 が 3 % であったことから術後の経過観察において転移巣の出現に十分注意が必要であると考えられた。

異所性褐色細胞腫のなかで膀胱褐色細胞腫は再発率が 10% 以下と比較的予後良好とされている²⁾。しかし当初良性と診断された腫瘍が後年再発および転移により悪性と判明する例も少なくなく⁶⁾。MIBG シンチおよび血中・尿中カテコラミンの測定による定期的な経過観察が必要と考えられる。

結 語

術前多剤併用化学療法（CVD 療法）が有用であった膀胱褐色細胞腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

本論文の要旨は、第204回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Manger WM, Griffford RW Jr and Hoffman BB: Pheochromocytoma: a clinical and experimental overview. *Curr Probl Cancer* **9**: 1-89, 1985
- 2) Whalen RK, Althausen AF and Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* **147**: 1-10, 1992
- 3) Das S, Bulusu NV and Lowe P: Primary vesical pheochromocytoma. *Urology* **21**: 20-25, 1983
- 4) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* **109**: 267-273, 1988
- 5) Pujol P, Bringer J, Faurous P, et al.: Metastatic Pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* **22**: 382-384, 1995
- 6) 水 野 治 : Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による化学療法を行った悪性褐色細胞腫の 1 例と本邦報告例の文献的考察. *日内分泌会誌* **70**: 1039-1046, 1994
- 7) 成瀬光栄, 田辺晶代, 長田太助, ほか: 褐色細胞腫の診断における問題点. *血圧* **7**: 765-769, 2005
- 8) August C, August K, Schroeder S, et al.: CGH and CD44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas. *Mod Pathol* **17**: 1119-1128, 2004
- 9) Van-der-Harst E, Bruining HA, Jaap-Bonjer H, et al.: Proliferative index in pheochromocytomas: does it predict the occurrence of metastasis? *J Pathol* **191**: 175-180, 2000

(Received on February 12, 2009)
(Accepted on July 10, 2009)